



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO DE MEDICINA – TRABAJO FIN DE GRADO

Enfermedad de la motoneurona en el Área de Salud de Santander. Actualización clínica y epidemiológica*

Motor neuron disease in the Health Area of
Santander. Clinical and epidemiological update

Autor: Pablo Lozano Cuesta
Director: Dr. José Miguel Polo Esteban

Junio 2015

*Trabajo sometido a la Sociedad Española de Neurología como comunicación para la LXVII Reunión Anual (Valencia, 17-21 de noviembre de 2015).

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCION	4
ENFERMEDADES DEL SISTEMA MOTOR	4
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA.....	4
LA ELA EN CANTABRIA.....	5
OBJETIVOS	7
PACIENTES Y MÉTODOS	8
ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
PERIODO DEL ESTUDIO	8
ÁREA DEL ESTUDIO	8
POBLACIÓN DEL ÁREA DURANTE EL PERIODO DEL ESTUDIO.....	9
CÁLCULO DEL NÚMERO DE PACIENTES ESPERABLES EN EL ÁREA DEL ESTUDIO.....	9
LOCALIZACIÓN DE PACIENTES.....	9
INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	10
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	11
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	11
MÉTODOS ESTADÍSTICOS	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO.....	12
RESULTADOS, DISCUSIÓN Y PRESENTACIÓN FINAL.....	12
RESULTADOS	13
AUTORIZACIÓN PARA REALIZAR EL ESTUDIO	13
POBLACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	13
NÚMERO DE CASOS DE ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA ESPERABLES.....	13
LOCALIZACIÓN DE PACIENTES.....	14
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	14
DATOS CLÍNICOS	15
PRONÓSTICO.....	19
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	24
ANEXOS	25
BIBLIOGRAFÍA	29
AGRADECIMIENTOS	29

RESUMEN

OBJETIVO

En la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) intervienen factores genéticos y ambientales. Distintos trabajos sugieren un aumento en la incidencia de la enfermedad secundaria a estos últimos. Sobre la base de un estudio epidemiológico realizado en Cantabria en 1988, estudiamos los pacientes con ELA atendidos en la última década y analizamos la evolución clínica y epidemiológica de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan los pacientes con ELA atendidos en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) entre los años 2004 y 2013. Posteriormente, se comparan con la serie de 1988.

RESULTADOS

Se registraron 54 casos en una población media de 317.015 habitantes (incidencia 1,7/100000 y prevalencia 4/100000). La edad media de inicio fue 67,6 años (límites 49-88) con una demora diagnóstica media de nueve meses. El 62% de los casos padecían ELA clásica y el 38% ELA bulbar; la razón hombre/mujer fue 4,5 y 0,4 respectivamente (1,7 para la serie global). La debilidad, la amiotrofia y las fasciculaciones fueron las manifestaciones iniciales más frecuentes. La supervivencia mediana fue 32 meses en las formas clásicas y 18 meses en las bulbares.

La comparación con la serie previa mostró un aumento en la incidencia anual de la enfermedad (1,7vs1/100000) sin que se identificasen otras diferencias significativas en el resto de parámetros analizados.

CONCLUSIONES

La incidencia anual de ELA ha aumentado en nuestro medio sin que hayan variado otros parámetros epidemiológicos o clínicos. Este hallazgo podría explicarse por cambios en la exposición ambiental o deberse a una mayor proporción de casos diagnosticados.

Palabras clave

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), motoneurona, Cantabria, incidencia, epidemiología.

ABSTRACT

BACKGROUND

Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) involves genetic and environmental factors. Different studies suggest an increase in the incidence of disease secondary to the latter. Based on an epidemiological study in Cantabria in 1988, study ALS patients treated in the last decade and analysing the clinical and epidemiological evolution of the disease.

METHODS

ALS patients treated at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) between 2004 and 2013. Subsequently revised, compared to the 1988 series.

RESULTS

Fifty-four cases were reported among an average population of 317.015 inhabitants (incidence 1.7 / 100,000 and prevalence 4/100.000). The average age of onset was 67.6 years (range 49-88) with a mean diagnostic delay of nine months. 62% of patients suffering from classical ALS form and 38% bulbar ALS; male / female ratio were 4.5 and 0.4 respectively (1.7 for the overall series). Weakness, atrophy and fasciculations were the most common initial manifestations. The median survival time 32 months in the classical forms and 18 months in the bulbar form.

Comparison with the previous series showed an increase in annual incidence of the disease (1,7vs1 / 100000) without other significant differences to identify themselves in the other parameters analysed.

CONCLUSIONS

The annual incidence of ALS has increased in our country without having changed other epidemiological or clinical parameters. This finding could be explained by changes in environmental exposure or due to a higher proportion of cases diagnosed.

Keywords

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), motor neuron, Cantabria, incidence, epidemiology.

INTRODUCCION

Enfermedades del sistema motor

Con el término “enfermedades de la motoneurona” se designa un grupo de enfermedades que resultan de la degeneración de las neuronas motoras de la corteza cerebral (superiores) y del tronco cerebral y médula espinal (inferiores). La afectación de este sistema corticoespinal da lugar a un grupo de enfermedades de nosología muy diferente según que la afectación predomine en las motoneuronas superiores o en las inferiores o que afecte a ambas (1).

Así, las atrofas espinales se producen cuando se afectan exclusivamente las motoneuronas del asta anterior de la médula y de los núcleos motores del tronco cerebral. Son procesos muy diversos, en su mayoría hereditarios y con una escasa incidencia. Todos se manifiestan por debilidad muscular progresiva y amiotrofia, diferenciándose por el tipo de herencia, edad de inicio, distribución topográfica de la afectación y curso clínico. El pronóstico es peor cuanto más precoz sea el comienzo: los niños con la variedad neonatal sobreviven sólo unos meses (1)

La lesión preferente de las motoneuronas cerebrales produce enfermedades caracterizadas por paraparesia espástica progresiva (1). La paraplejía espástica hereditaria es la más frecuente, con una prevalencia entre uno y 9 casos por cada 100.000 (2); engloba en realidad a diversas enfermedades, algunas con manifestaciones clínicas restringidas al síndrome piramidal, en tanto que otras asocian síntomas por afectación de otros sistemas neuronales, nervios periféricos o piel. La esclerosis lateral primaria es el equivalente esporádico de la anterior; es una enfermedad infrecuente, progresa lentamente a lo largo de varios años y se diagnostica por exclusión de otras entidades (1).

Esclerosis lateral amiotrófica

La degeneración combinada de las motoneuronas superior e inferior da lugar a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), una entidad compleja que incluye casos familiares, genéticamente heterogénea, y otros esporádicos de causa desconocida (1,3). La edad media de inicio en la ELA esporádica es de 60 años, algo inferior en los casos familiares. Aproximadamente dos tercios de los pacientes tiene un inicio medular, con síntomas relacionados con la pérdida de fuerza y amiotrofia focales, proximal o distal, en una extremidad. Progresivamente los síntomas se extienden, apareciendo espasticidad en los miembros ya afectados. A medida que aumenta la debilidad en las extremidades aparecen síntomas bulbares, disartria y disfagia, y finalmente fracaso respiratorio que conduce al fallecimiento tras una duración media de tres a cinco años. Característicamente no se afectan la motilidad ocular y el control de esfínteres, conservando la mayoría de los pacientes un intelecto normal hasta el final. En algunos pacientes el inicio es bulbar, lo cual reduce la supervivencia.

El diagnóstico de la ELA se basa en la sospecha clínica y en la demostración clínica o neurofisiológica de la afectación difusa de las motoneuronas superiores e inferiores, y en un curso progresivo (4). La mayor dificultad diagnóstica ocurre en los primeros estadios, cuando son todavía poco aparentes los signos clínicos, habiéndose descritos diversas formas clínicas dependiendo de la semiología predominante (4). En 1990, la Federación Mundial de Neurología estableció los criterios diagnósticos conocidos como criterios de El Escorial en una reunión celebrada en esta ciudad; estos criterios, modificados pocos años después, siguen vigentes en la actualidad a pesar de algunas limitaciones (4).

La ELA carece hoy en día de tratamiento eficaz o que modifique su historia natural. Hasta el momento riluzole es el único fármaco aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Se trata de un fármaco antiglutamato con un efecto muy modesto en la supervivencia (5). A partir del diagnóstico, en ocasiones realizado en estadios muy tempranos, se debe establecer un programa de actuación multidisciplinar en el que participen la atención primaria y la especializada (rehabilitación, logopedia, nutrición, soporte respiratorio, apoyo paliativo domiciliario, etc.), además de servicios sociales a diferentes niveles. Una atención multidisciplinar bien organizada es posiblemente lo mejor que podemos ofrecer a pacientes con una enfermedad que carece de tratamiento eficaz (1,4).

La incidencia universal de la ELA es de 1 a 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, con algunas agrupaciones de casos en algunas regiones del Pacífico Occidental; la prevalencia se sitúa entre 2 y 5,2 casos (4,6). Algunos autores han observado en los últimos años un aumento progresivo en la frecuencia de la enfermedad (7).

Hasta el momento se desconoce la etiopatogenia de la ELA, exceptuando los casos familiares que se producen en relación con anomalías genéticas, los cuales en la mayoría de las series constituyen entre el 5 y el 10 % del total (8). Estudios recientes han destacado la importancia de la epidemiología en la investigación de este grupo de enfermedades, en busca de la identificación de un factor ambiental que intervenga en la aparición de los casos (9).

La ELA en Cantabria

En 1988 se llevó a cabo en Cantabria un estudio epidemiológico de las enfermedades de la motoneurona (10). En el mismo se incluían la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la parálisis bulbar progresiva (PBP) y la atrofia muscular progresiva (AMP). Fue un estudio que aprovechó la centralización de la asistencia neurológica en el Servicio de Neurología del HUMV, incluida la atención ambulatoria. Eran años en los que no se habían creado otras unidades en centros asistenciales públicos de la Comunidad ni existía atención especializada privada.

Desde entonces, la asistencia neurológica en Cantabria ha experimentado un relevante desarrollo, lo que hace más compleja la recopilación de los pacientes que se hayan producido en un periodo de tiempo. Por este motivo el actual estudio se ha restringido al Área de Salud de Santander, frente al original de 1988 que se basó en la población de toda la Comunidad Autónoma de Cantabria.

Por otro lado, en ocasiones se utiliza la denominación enfermedades de la motoneurona para designar la ELA y sus variantes, excluyendo de la misma otras enfermedades del sistema motor antes citadas. Para el presente estudio se incluirán bajo la denominación enfermedad de la motoneurona, la esclerosis lateral amiotrófica y sus variantes clínicas.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este estudio es poner al día la frecuencia de la enfermedad de la motoneurona en un área geográfica definida y comparar el resultado con el estudio realizado en la misma zona 25 años antes, asesorando con ello la evolución de la frecuencia de la enfermedad.

Para ello se pretende llevar a cabo la revisión de los historiales clínicos de los pacientes residentes en el área geográfica seleccionada y que hayan sido diagnosticados en el periodo de 10 años comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2013.

Con el fin de evitar una posible confusión nosológica no se incluirán en el estudio pacientes diagnosticados de esclerosis lateral primaria (ELP) o atrofia espinal crónica (AEP), es decir, aquellos en los que el proceso degenerativo afecte selectivamente a la motoneurona central o a la periférica. Igualmente se excluirán del estudio pacientes con demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona.

Una vez determinadas las cifras de incidencia y prevalencia, será posible compararlas con las cifras determinadas en el estudio llevado a cabo en Cantabria en 1988 y determinar así la tendencia de la frecuencia de la enfermedad.

Este trabajo estará enfocado como un estudio preliminar de una investigación analítica más amplia que tomara como referencia la Comunidad Autónoma de Cantabria al completo.

En el estudio se investigarán además algunos aspectos clínicos relevantes que también fueron analizados en el estudio epidemiológico de 1988: edad al inicio, distribución por géneros, relación con residencia urbana y rural, supervivencia desde el inicio y desde el diagnóstico, tiempo desde el inicio hasta el diagnóstico, síntomas de inicio y distribución por formas clínicas, antecedentes personales relevantes de enfermedad, contacto con tóxicos o hábitos de vida; antecedentes familiares de enfermedad de la motoneurona u otras enfermedades relevantes, etc.

PACIENTES Y MÉTODOS

Actualización bibliográfica

Se revisará el estudio “Motor neuron disease in Cantabria” realizado por J.M. López-Vega y colaboradores en el año 1988, publicado en Acta Neurológica Escandinava (10).

A través del motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE (www.pubmed.com) se realizará una búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave: “Epidemiology”, “Motor neurone disease (MND)” y “Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)”. Seleccionándose mediante diversos filtros aquellas publicaciones que tengan una vigencia menor de 10 años, con aplicación a la especie humana y cuyo texto completo sea de libre acceso.

Durante el desarrollo del estudio, se utilizará el gestor de referencias bibliográficas, de acceso libre Zotero Standalone (www.zotero.org) diseñado por el Roy Rosenzweig Center for History and New Media de la Universidad George Mason en Virginia. A través de dicha herramienta se creará una base de datos propia, a través de la cual se podrán guardar, organizar y citar las diferentes fuentes bibliográficas seleccionadas.

Periodo del estudio

El periodo del estudio será el comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2013, ambos inclusive.

Área del estudio

El área del presente estudio será el Área de Salud de Santander.

De acuerdo con el mapa sanitario autonómico de Cantabria para la ordenación territorial de los recursos sanitarios, la Comunidad está dividida en cuatro Áreas de Salud (Fig. 1): Santander (Área 1), Laredo (Área 2), Reinosa (Área 3) y Torrelavega (Área 4). El Área 1 (Fig. 2) comprende 21 municipios.



Fig. 1. Áreas de Salud de Cantabria (Fuente: Gobierno de Cantabria).

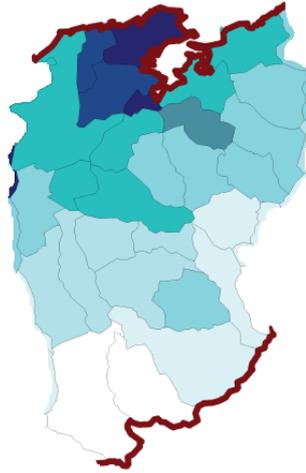


Fig. 2. Densidad poblacional en Área 1 de Salud (Fuente: alarcos.esi.uclm.es)

Población del Área durante el periodo del estudio

La cifra de población será la que proporcione el Instituto Cántabro de Estadística (ICANE) para el periodo del estudio en los municipios incluidos en el Área de Santander. Para ello se realizará la oportuna consulta.

Cálculo del número de pacientes esperables en el área del estudio

Siguiendo el resultado del estudio epidemiológico de 1988, se establecerá el número de pacientes teóricamente esperables en el Área de Santander de acuerdo con la población obtenida de los controles oficiales. Estas cifras servirán como punto de comparación para el resultado que se obtenga para el periodo 2004-2013.

Localización de pacientes

El punto de partida para la localización de pacientes con enfermedad de la motoneurona será el Archivo de Historias Clínicas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y el fichero de diagnósticos del Servicio de Neurología de dicho hospital. Como se ha comentado, en este estudio se incluirán bajo la denominación “Enfermedad de la motoneurona” la esclerosis lateral amiotrófica y sus variantes clínicas.

El Servicio de Admisión y Documentación Clínica codifica todos los pacientes hospitalizados en cualquiera de las unidades asistenciales del Centro. El criterio para la clasificación de los códigos procede de la 9ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9). Se solicitará inicialmente una relación de todos los pacientes incluidos en el código 348 de dicha clasificación durante el periodo del estudio. De acuerdo con la normativa del Hospital, se solicitará un número de estudio que permita la revisión de las historias clínicas en los lugares reservados al efecto dentro del propio Servicio de Documentación.

El Servicio de Neurología codifica todos los pacientes atendidos en la Policlínica de Neurología desde su puesta en marcha en 1974, siguiendo la edición anterior de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-8) (Fig. 3.). La codificación se lleva a cabo a partir del informe clínico que se realiza en todos los pacientes en la primera evaluación, o siempre que el diagnóstico de la enfermedad principal se modifique o se añada un diagnóstico nuevo en un episodio posterior. El código principal se traslada a una ficha y queda incorporado a los archivadores correspondientes siguiendo un orden correlativo.

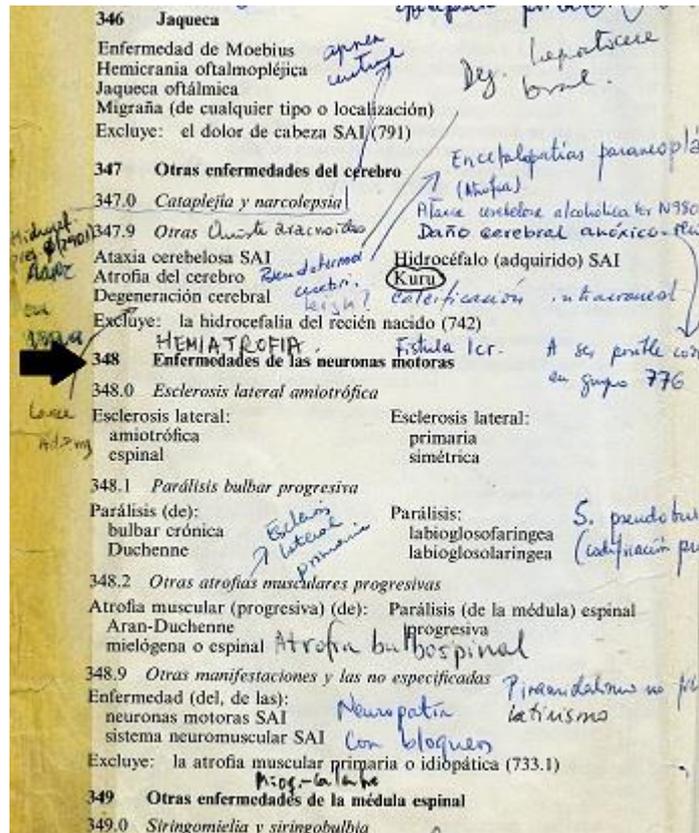


Fig. 3. CIE-8 (Ejemplar Consultas Neurología HUMV)

El código 348 engloba las enfermedades de la motoneurona en las dos ediciones de la CIE. Los pacientes incluidos inicialmente en el estudio serán la suma de ambas relaciones, una vez llevada a cabo la eliminación de aquellos que figuren repetidos en los dos archivos.

Inclusión y exclusión

La documentación clínica de todos los pacientes recopilados será revisada individualmente. Inicialmente se revisarán los informes clínicos de alta hospitalaria o de policlínica que hubiere. Quedarán incluidos todos aquellos que cumplan los criterios

diagnósticos usualmente aceptados (Criterios diagnósticos de El Escorial modificados) (Fig. 4).

El diagnóstico de ELA requiere:	Categorías de ELA	Deben estar ausentes:	El diagnóstico de ELA se apoya en:
1. Signos de MNS 2. Signos de MNI 3. Curso progresivo	Definida: MNS + MNI en tres regiones. Probable: MNS + MNI en dos regiones (MNS rostral a MNI). Posible: MNS + MNI en una región; MNS en dos o tres regiones (ELP). Sospecha: MNI en dos o tres regiones (AMP).	1. Trastornos sensitivos 2. Disfunción esfinteriana 3. Problemas visuales 4. Trastorno autonómico 5. Enfermedad de Parkinson 6. Enfermedad de Alzheimer 7. Exclusión de otras entidades que mimetizan la ELA	1. Fasciculaciones en una o más regiones 2. EMG con cambios neurogénicos 3. Velocidades de conducción motora y sensitiva normales (latencias distales pueden estar aumentadas) 4. Ausencia de bloqueos de conducción
Regiones: Bulbar, cervical, torácica y lumbo-sacra. MNI: Neurona motora inferior MNS: Neurona motora superior. AMP: Atrofia muscular progresiva ELP: Esclerosis lateral primaria.			

Fig. 4. Criterios de El Escorial (Fuente: ref. 4)

Se excluirán aquellos casos con información insuficiente, los que residieran fuera del área del estudio en el momento del diagnóstico, aquellos en los que la evolución ulterior hubiera llevado a un diagnóstico alternativo y los diagnosticados antes del 1 de enero de 2004 o después del 31 de diciembre de 2013, ambos inclusive. En todos los casos que ofrezcan dudas se revisará la documentación clínica disponible en papel en el Archivo General del Hospital, mediante petición expresa de la misma.

Hoja de recogida de datos

Se elaborará una hoja de recogida de datos basada en las variables que fueron analizadas en el estudio de 1988, además de otras que se consideren adecuadas para la correcta ejecución del estudio. En ella se incluirá la información que vaya obteniéndose de la serie de pacientes actual. Con estos datos será posible llevar a cabo la comparación entre los dos estudios.

Estudio epidemiológico

Con la información obtenida de la revisión de los pacientes y a partir de la hoja de recogida de datos, será posible completar la última parte del estudio:

- Cálculo de tasas de incidencia en el periodo 2004-2013
- Cálculo de prevalencia tomando el día 31 de diciembre de 2013 como fecha puntual

- Comparación de las tasas previsibles para el periodo 2004-2013 de acuerdo con la población del Área en ese periodo y las tasas obtenidas en el estudio de 1988, con las tasas de incidencia y prevalencia obtenidas en el estudio actual.

Métodos estadísticos

Para el análisis de los diferentes datos obtenidos se utilizará el software de analítica predictiva SPSS, original de IBM y Epidat un programa de libre distribución desarrollado por el *Servizo de Epidemioloxía* de la *Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública* de la *Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia)*.

Consideraciones éticas del estudio

Toda la información clínica que se recopile será anónima, evitándose específicamente cualquier referencia que permita la identificación de cualquiera de los pacientes incluidos en el estudio.

A través del Director del TFG se solicitará una autorización al Hospital para permitir el acceso del alumno a las historias clínicas, digitales o en papel, de los pacientes seleccionados en la primera revisión de las fichas de los dos archivos mencionados.

La concesión de las claves de acceso al sistema digital de historiales clínicos exigirá un compromiso de confidencialidad por parte del alumno, siguiendo la “Guía de recomendaciones éticas para las prácticas clínicas del CEEM” (11).

Se someterá el proyecto al Comité de Ética de Investigación de Cantabria para su evaluación.

Resultados, discusión y presentación final

Una vez concluida la recopilación de los datos, llevado a cabo su análisis y elaborada la discusión pertinente, el trabajo y las conclusiones del mismo serán presentados en la sesión correspondiente que determine la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria en el mes de junio y/o septiembre del curso 2014-2015.

RESULTADOS

Autorización para realizar el estudio

La Dirección de Gestión y Servicios Generales del HUMV proporcionó, a solicitud del director del trabajo, la autorización para la realización del mismo por parte del alumno Pablo Lozano Cuesta y las claves necesarias para llevar a cabo las consultas precisas en el Archivo de Historias Clínicas (Anexo 1). Así mismo el Comité de Ética de Investigación de Cantabria emitió a fecha de 5 de Junio de 2015, un informe favorable para que el estudio se llevase a cabo en el ámbito del HUMV, actuando como investigador principal el Dr. José Miguel Polo Esteban (Anexo 2).

Población del Área de estudio.

De acuerdo con la información proporcionada por el Instituto Cántabro de Estadística (información correo electrónico recibido el 25 de marzo de 2015, Anexo 3), la población del Área de Salud I a lo largo del periodo de estudio osciló entre 303.225 habitantes en 2004 y 323.952 en 2013. La población media en los 10 años fue de 316.503,3 habitantes (164.526,6 mujeres y 151.976,7 varones). La figura 5 recoge la evolución de la población total por años y la distribución por géneros.

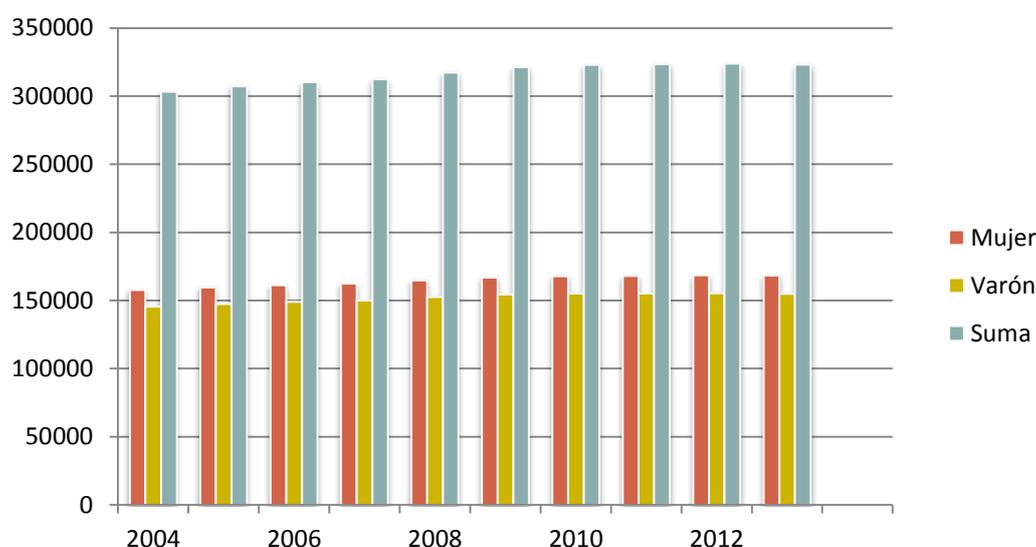


Fig. 5. Población del Área 1 Salud por año y género

Número de casos de enfermedad de la motoneurona esperables.

De acuerdo con las cifra de incidencia establecida en el estudio de López-Vega et al. (1988), para el periodo 2004-2013, considerando la población incluida en el apartado anterior se debería esperar un total de 32 pacientes (1,01 pacientes/año durante 10 años).

Localización de pacientes

El Servicio de Admisión y Documentación Clínica proporcionó un código numérico al estudio (Anexo 4), con el cual fue posible obtener un listado de pacientes codificados bajo el epígrafe 348. Se revisó manualmente el fichero de la Consulta de Neurología. Se obtuvo así un total de 153 pacientes en la base de datos del HUMV y 69 pacientes en el fichero de Consulta de Neurología, siendo 20 de estos coincidentes en ambas estructuras. El total de pacientes incluidos inicialmente en el estudio fue de 202.

Se revisaron todas las historias clínicas, digitalizadas o en papel. Esta revisión permitió excluir 148 pacientes, 110 del Archivo General del HUMV y 38 del fichero de la Consulta. Los motivos de la exclusión se resumen en la figura 6. Fueron: diagnóstico final alternativo 78 (55 + 23), residencia en el momento del diagnóstico fuera del Área I 38 (33 + 5), diagnóstico establecido antes o después de los límites del periodo de estudio 19 (14 + 5), información insuficiente 13 (8+ 5).

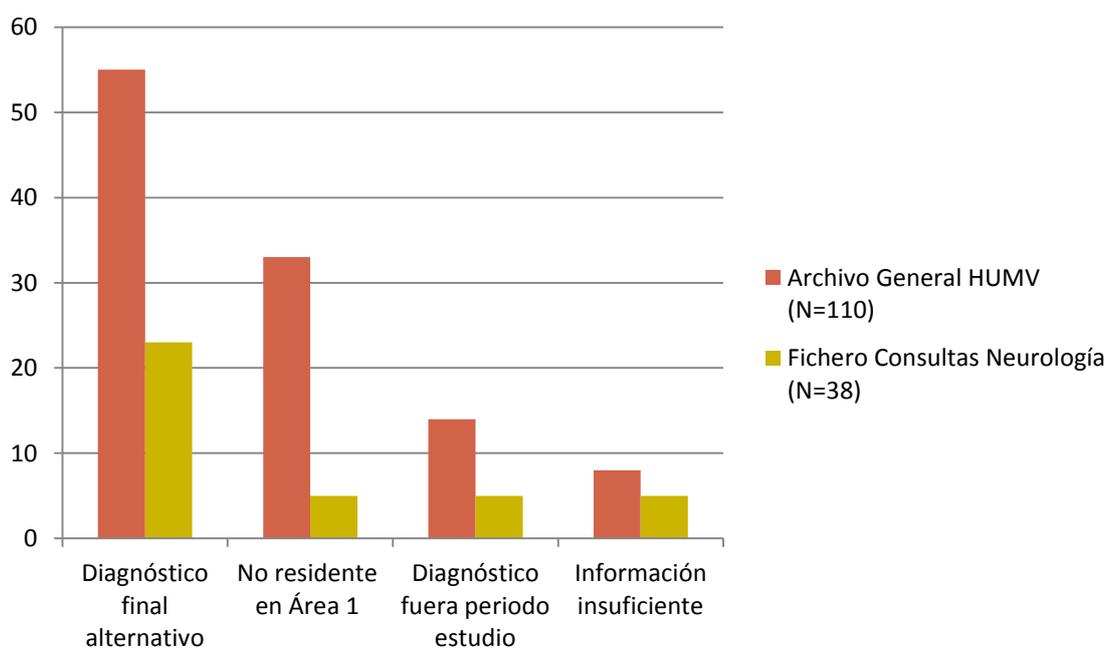


Fig. 6. Motivos exclusión pacientes

Para la inclusión final se aceptaron 64 pacientes, que fueran residentes en el Área de Salud de Santander y diagnosticados de EMN entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2013.

Datos epidemiológicos

La edad de inicio se considera aquella en que se produjeron los primeros síntomas. De esta forma la edad media de inicio de la enfermedad fue de 67,6 años

(límites 49-88), 67,4 años en los hombres (límites 49-88) y 68,2 en las mujeres (límites 50-82).

En cuanto al género la distribución fue de 34 varones por 20 mujeres, con una razón hombre/mujer de 1,70. La incidencia media anual fue de 1,71/100.000 (2,24 en hombres y 1,22 en mujeres).

El 55,6% de los casos se describieron en el municipio de Santander, y el resto en otros municipios del Área de Salud.

El 31 de diciembre de 2013, 13 pacientes (24,1%) estaban vivos, lo que establece una prevalencia puntual mínima de 4,02 por 100.000 habitantes.

Si comparamos estas tasas de incidencia con las del estudio previo por el método exacto hallamos una razón de tasas de 1,687 (IC 95%: 1,149-2,469) y un valor de $p < 0,01$ por lo que la diferencias es significativa.

Datos clínicos

El retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 9,1 meses (límites 1-41) (9,0 en hombres y 9,1 en mujeres) y la duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de 26,31 meses (límites 3-90) (26,9 en hombres y 26,3 en mujeres).

Los síntomas al inicio aparecen resumidos en la figura 7. La mayoría de pacientes sufrieron debilidad muscular o paresia como primer síntoma.

Síntoma	No. (%)
Debilidad/Paresia	29 (53,7)
Disfagia + Disartria	8 (14,8)
Disartria	7 (13,0)
Disfagia	3 (5,6)
Alteración de la marcha	2 (3,7)
Amiotrofia	1 (1,9)
Disnea	1 (1,9)
Temblor	1 (1,9)
Pérdida de peso	1 (1,9)
Espasmos musculares	1 (1,9)

Fig. 7. Síntomas al inicio (N=54)

Por otro lado, a la hora de realizarse el diagnóstico fueron objetivados diferentes signos clínicos, que se encuentran resumidos en la figura 8. Los más frecuentes fueron fasciculaciones, debilidad muscular o paresia y amiotrofia.

Síntoma	No. (%)
Fasciculaciones	52 (96,3)
Debilidad/Paresia	43 (79,6)
Amiotrofia	40 (74,1)
Disartria	29 (53,7)
Disfagia	28 (51,9)
Hiperreflexia	28 (51,9)
Deterioro de la marcha/Lentitud	28 (51,9)
Ref. Patológicos (Babinski)	16 (29,6)
Pérdida de peso	15 (27,8)
Arreflexia	10 (18,5)
Disfunción músculos respiratorios	9 (16,7)
Disfonía	8 (14,8)
Calambres musculares	7 (13)
Disdiadacocinesia	5 (9,3)
Hipotonía	2 (3,7)
Labilidad emocional	1 (1,9)

Fig. 8. Hallazgos clínicos al diagnóstico (N=54)

De los 54 pacientes que fueron incluidos finalmente en el estudio, 33 (61,1%) padecían una ELA en su variante clásica y 21 (38,9%) una variante de inicio bulbar como se observa en la figura 9. En cuanto a la ELA clásica, 27 pacientes (81,8%) eran varones y 6 mujeres (18,2%); en la variante bulbar, 6 pacientes (28,6%) eran varones y 15 mujeres (71,4%). Ninguno de los pacientes refería antecedentes familiares de enfermedad de la motoneurona y ninguno de ellos fue estudiado mediante técnicas genéticas.

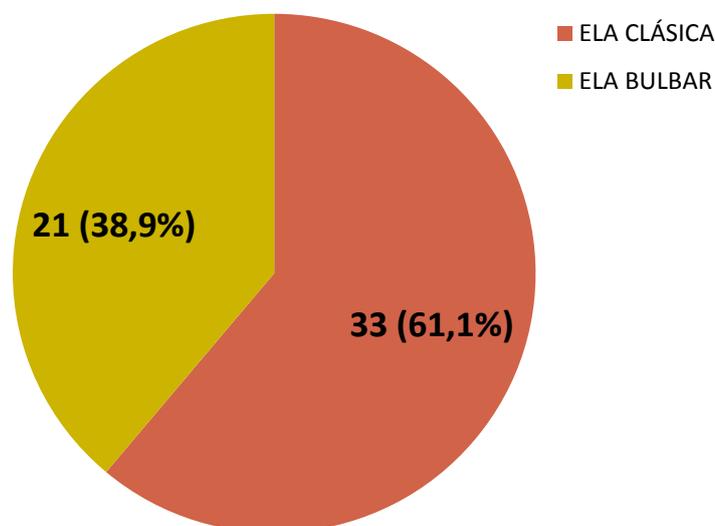


Fig. 9. Tipo clínico de ELA

En todos los pacientes excepto uno se llevó a cabo un estudio neurofisiológico, que incluía electroneurografía (ENG) y electromiografía (EMG). En todos los casos se objetivaron alteraciones electromiográficas características de enfermedad difusa de la motoneurona periférica. En algún caso estos hallazgos se obtuvieron mediante estudios seriados.

Además del estudio neurofisiológico, 38 pacientes (70,3%) se practicaron estudios neurorradiológicos (TAC o RMN); 16 (29,6%) presentaban algún tipo de alteración, sin aparente relación con la enfermedad de la motoneurona.

En cuanto a otros antecedentes ambientales o patológicos de interés para el diagnóstico al diagnóstico, se observó que 20 pacientes (37%) consumían tabaco y 12 (22,2%) alcohol de forma habitual. Además, 25 (46,3%) pacientes estaban diagnosticados de hipertensión arterial, 16 (29,6%) de hipercolesterolemia y 8 (14,8%) de diabetes mellitus tipo 2; en total, 30 pacientes (55,6%) padecían alguna de estas tres patologías clásicas asociadas con un aumento del riesgo cardiovascular.

Doce pacientes (22,2%) padecían en el momento del diagnóstico algún tipo de patología neurológica asociada. Cuatro pacientes (7,4%) tenían antecedentes de accidente cerebrovascular agudo, isquémico o hemorrágico, y 2 pacientes (3,7%) estaban diagnosticados de temblor esencial. Además se observaron las siguientes patologías en alguno de los pacientes: epilepsia, neurofibromatosis, radiculopatía,

polineuropatía sensitiva, polineuropatía axonal diabética y neuralgia suboccipital de Arnold. Dos pacientes tenían antecedentes de traumatismo craneo encefálico grave sin aparente relación cronológica con la enfermedad de la motoneurona.

En cuanto a otras patologías relevantes en el momento del diagnóstico, 6 pacientes presentaban depresión, 4 miocardiopatía hipertrófica y 2 cardiopatía isquémica.

En relación con el tratamiento, 43 (79,6%) pacientes fueron tratados con riluzole (Fig. 10). Además, 29 (53,7%) requirieron asistencia ventilatoria no invasiva y 20 (37,1%) alimentación mediante algún sistema de nutrición enteral, la mayoría mediante la colocación de una sonda por gastrostomía endoscópica percutánea (19 pacientes).

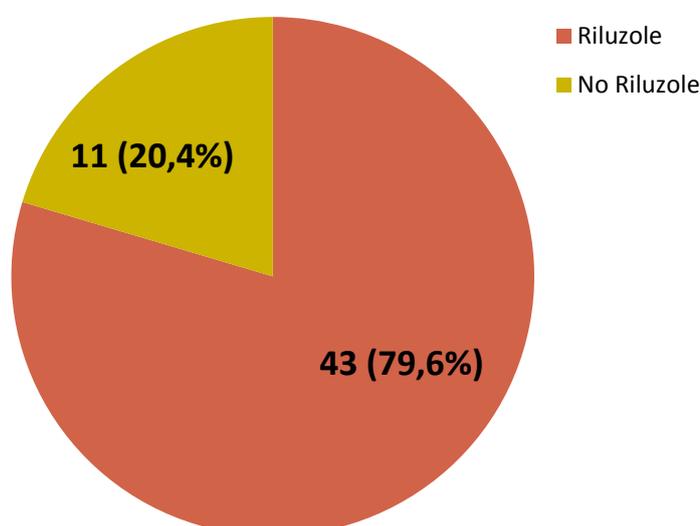


Fig. 10. Tratamiento con riluzole

Pronóstico

De la revisión de los historiales clínicos de los 41 pacientes incluidos y fallecidos hasta el 31 de diciembre de 2013, la duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas fue de $26,31 \pm 18,41$ meses (media aritmética \pm DE). La duración en pacientes con ELA en su variante clásica fue de $31,93 \pm 21,08$ meses y de aquellos con variante bulbar de $18,15 \pm 9,11$ meses.

Un seguimiento adecuado fue posible en todos los pacientes. Del análisis de la tabla de supervivencia en 49 pacientes concluimos que 26 (53,1%) sobrevivieron menos de 2 años desde el inicio de los síntomas, 20 (40,8%) entre 2 y 5 años, 3 (6,1%)

entre 5 y 10 años y ninguno de ellos más de 10 años (Fig. 11). Cinco pacientes del estudio permanecen vivos en la actualidad.

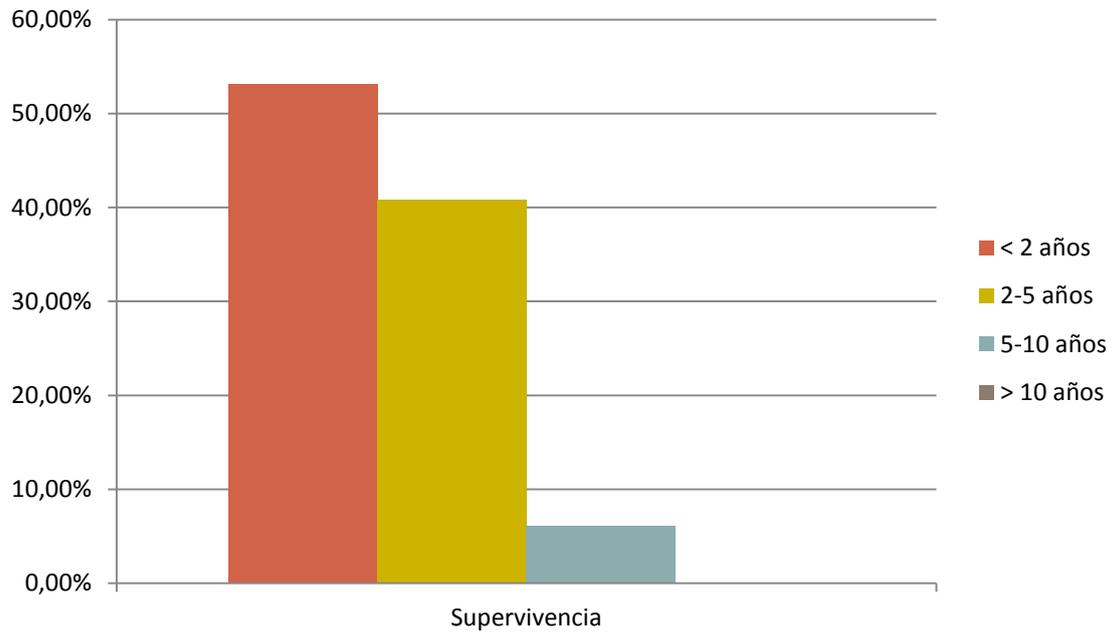


Fig. 11. Supervivencia acumulada

DISCUSIÓN

En este trabajo se ha reproducido el estudio publicado en 1988 en el que se recopilaron y analizaron los casos de enfermedad de la motoneurona que habían sido atendidos en Cantabria en el periodo de doce años comprendido entre 1974 y 1985 (10). La decisión de limitar el estudio actual al ámbito del área de salud de Santander se justifica por la evolución experimentada por la asistencia neurológica en la región. Hace 27 años el servicio de neurología del HUMV concentraba toda la asistencia neurológica, ambulatoria y hospitalaria, de la región, por lo que todos los problemas neurológicos le eran remitidos. Pero los resultados que se obtuvieron entonces representaban una aproximación a la incidencia real de estas enfermedades, ya que no era posible descartar que algunos pacientes hubieran padecido su enfermedad sin llegar al hospital. En años posteriores, la creación de unidades de neurología en los hospitales de Torrelavega y Laredo, y la existencia en los últimos años de atención neurológica privada, complica la realización de estudios epidemiológicos que tengan como punto de partida los pacientes atendidos en la atención especializada. Sin embargo hemos considerado que el área de salud de Santander puede representar adecuadamente al conjunto de la región y en todo caso, debemos considerar este trabajo como una aproximación preliminar a la situación actual de la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona en Cantabria.

Por su baja incidencia, la ELA y enfermedades de la motoneurona relacionadas, se incluyen en el grupo de enfermedades raras (12); los estudios epidemiológicos poblacionales son complicados y las series de casos, apoyadas o no en registros sistematizados, han sido el método epidemiológico habitualmente utilizado (9). Por este motivo, tanto el estudio de 1988 como el actual se basan en la recopilación de una serie de pacientes atendidos en un punto de referencia. Por otro lado, para el estudio actual hemos excluido algunas enfermedades de la motoneurona de ubicación nosológica diferente. La esclerosis lateral primaria y la atrofia espinal crónica resultan de la afectación aislada de la motoneurona central o periférica, su frecuencia es muy baja y tienen otras características clínicas y diferente pronóstico. Por ello, este trabajo se ha restringido a la esclerosis lateral amiotrófica, incluida la variedad de inicio bulbar también denominada parálisis bulbar progresiva. Finalmente, se han excluido también tres pacientes con degeneración frontotemporal con signos de afectación de la motoneurona periférica porque en ellos la sintomatología neuromuscular ha sido poco relevante frente al deterioro cognitivo.

La incidencia media anual de ELA en el Área 1 de Cantabria fue de 1,7/100.000, una tasa ligeramente superior a la obtenida en el estudio de 1988. Este aumento y el de la prevalencia, 4,10 frente a 3,52, pudieran explicarse por la mejoría de la percepción diagnóstica con el paso de los años que a su vez traduciría una mejora de la asistencia neurológica en el Área y no necesariamente la existencia de un factor

ambiental específico. Debe destacarse que ambas tasas, incidencia y prevalencia, son equiparables a las obtenidas en otros estudios europeos (6).

El resto de aspectos clínicos que se han analizado no muestran diferencias con el estudio llevado a cabo 25 años antes. La edad de inicio de la enfermedad es de 67,6 años, sin diferencias significativas entre géneros; hace 25 años esta cifra era de 60,5 años. La latencia entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico ha sido 9,1 meses, ligeramente inferior a los 11 meses descritos en 1988, lo que puede indicar una mayor efectividad en el proceso diagnóstico gracias al establecimiento en 1990 por parte de la Federación Mundial de Neurología de los criterios diagnósticos de El Escorial (4).

La duración de la enfermedad es de 26,31 meses en el estudio actual, 26,6 meses en el estudio previo; esta sorprendente similitud se debe con gran probabilidad a las escasas posibilidades terapéuticas disponibles. La introducción del riluzole en 1997 no parece haber modificado la esperanza de vida. Solo un estudio prospectivo permitirá determinar el beneficio en este sentido de una atención multidisciplinar como la que en el momento actual se proporciona a estos pacientes; es posible que pueda mejorarse la calidad de vida, pero no su duración. Es urgente disponer de medicamentos que mejoren el mal pronóstico de esta enfermedad (13).

Por lo que respecta a la variedad de ELA, la proporción entre ELA clásica y PBP se mantiene muy similar. De la misma forma se observa un predominio de hombres en la variante clásica y de mujeres en la variante bulbar. Los síntomas y signos al inicio son igualmente equiparables, siendo la debilidad muscular el signo inicial más frecuente y las fasciculaciones, la amiotrofia y la debilidad los signos habitualmente encontrados en el momento del diagnóstico.

En el estudio actual se ha comprobado la relevante contribución al diagnóstico del estudio neurofisiológico. La generalización de estas técnicas constituye un pilar esencial en el diagnóstico de las enfermedades de la motoneurona, como ya se destacaba en los criterios de El Escorial (4).

Otros antecedentes personales de enfermedad o ambientales que se han revisado en el estudio actual y en el de 1988 poseen únicamente un valor circunstancial, sin que contribuyan a esclarecer la etiopatogenia de la enfermedad. Los datos obtenidos, epidemiológicos y clínicos, muestran que estas enfermedades permanecen estables en nuestra comunidad.

En conclusión, se puede decir que la situación actual de la ELA es en buena parte de la región cántabra similar a la que era hace más de 25 años. No parece existir un factor etiopatogénico ambiental que esté modificando su frecuencia. A partir del diagnóstico, en ocasiones realizado en estadios muy tempranos, se debe establecer un

programa de actuación en el que participen la atención primaria y la especializada (rehabilitación, logopedia, nutrición, soporte respiratorio, apoyo paliativo domiciliario, etc.), además de servicios sociales a diferente nivel. Una atención multidisciplinar bien organizada es posiblemente lo mejor que podemos ofrecer a pacientes con una enfermedad que carece de tratamiento eficaz (1).

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de la ELA en el área de salud de Santander no ha experimentado ninguna modificación significativa en los últimos 25 años.
2. Las características clínicas de la serie actual son similares a las obtenidas en el estudio de 1988.
3. La comparación de los dos estudios epidemiológicos apoya la creación de un registro de este tipo de enfermedades en Cantabria, y un seguimiento prospectivo de los enfermos.

ANEXOS

Anexo 1: Autorización para la realización del estudio de la Dirección de Gestión y Servicios Generales del HUMV.

Hospital Universitario Marques de Valdecilla
Servicio de Informatica

LOZANO CUESTA, PABLO

UNIDAD :

Usuario :

Dirección correo electrónico : plozano@humv.es

Passwd/Clave :

Atencion:

La clave informatica arriba indicada es su codigo personal y secreto de acceso.

No debe compartir esta clave con otras personas.

Con ella puede consultar su NOMINA, CERTIFICADO DE IRPF Y SU CORREO PERSONAL desde la pagina del hospital: <http://www.humv.es>, así como acceder al resto de aplicaciones a las que esté autorizado .

Una vez que acceda puede cambiar su contraseña si así lo desea.

Le aconsejamos que se lo aprenda y despues destruya esta nota.

Anexo 2: Informe del Comité de Ética de Investigación de Cantabria



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA IDIVAL



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, Secretario/a del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Enfermedad de la motoneurona en el área de salud de Santander. Actualización clínica y epidemiológica.

TIPO DE ESTUDIO: Proyecto de Investigación (Código interno: 2015.100)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIC, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigador principal el Dr. **JOSÉ MIGUEL POLO ESTEBAN**.

Como queda reflejado en el Acta: **15/2015**.

Lo que firmo en Santander a **5 de junio de 2015**

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretario/a del CEIC

Anexo 3: Solicitud de información poblacional al Instituto Cántabro de Estadística

Buenos días,

En contestación a su consulta de 24 de marzo, le adjuntamos un archivo Excel con la información referida al Área de Salud 1, por sexo y grupo de edad, para los años solicitados.

Atentamente,



Edificio Macho, C/Hernán Cortés, 9 – 1º planta. 39003 SANTANDER
Tfno: 942 20 85 85 - Fax: 942 20 79 12
Email: icane@cantabria.es
<http://www.icane.es>

Anexo 4: Consulta a la base de datos del HUMV (Servicio Admisión y Documentación Clínica)



Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla"
S.A.D.C.
Unidad de Codificación

CONSULTA A LA BASE DE DATOS HOSPITALARIA DE GESTIÓN DE PACIENTES

SOLICITANTE:

Dr. Miguel Polo Esteban

SERVICIO:

Neurología

FECHA: 13/01/2015

PERFIL DE BÚSQUEDA:

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de la neurona motora, años 2004-2013.

(ambos sexos)

RESULTADOS :

Se entregan listados, con número de historia y estado de éxitos, de aquellos casos que cumplen el perfil de búsqueda solicitado.

NOTA: Éxitos = 1 paciente vivo Éxitos = 2 paciente fallecido

Nº DE ESTUDIO: 322504 (se citará 11 historias por día)

Fd: Concepción García García

BIBLIOGRAFÍA

1. Berciano J, Polo JM, Infante J, Zarranz JJ. Enfermedades degenerativas espinales y espinocerebelosas. En J.J. Zarranz, ed. Neurología, 5ª edición. Madrid: Elsevier, 2013: 523-536.
2. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991; 114: 855-866.
3. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-955.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. 1ª reimpresión, 2009. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/esclerosisLA.pdf>.
5. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) motor neuron disease (MND). *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2012. 3: CD001447.
6. Logroscino, Giancarlo, Bryan J. Traynor, Orla Hardiman, Adriano Chiò, Douglas Mitchell, Robert J. Swingler, Andrea Millul, Emma Benn, Ettore Beghi, and EURALS. Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385-90.
7. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1106-1115.
8. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 248-264.
9. Mehta P, Antao V, Kaye W et al. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis-United States, 2010-2011 *MMWR Surveill Summ* 2014; 63 (Suppl 7): 1-14.
10. López-Vega JM, Calleja J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Motor neuron disease in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 1-5.
11. Consejo Estatal de Estudiantes de Medicina. Guía de recomendaciones éticas para las prácticas clínicas. En: <http://issuu.com/ceem/docs> (Visitado el 30 de abril de 2014).
12. Registro Nacional de Enfermedades Raras. En: <https://registoraras.isciii.es/Comun/Inicio.aspx> (Visitado el 13 de junio de 2015)
13. Riancho Zarrabeitia J. Efecto del bexaroteno en ratones transgénicos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Estudio histológico y molecular. Tesis doctoral. Universidad de Cantabria. Santander, 2015.

AGRADECIMIENTOS

Poner punto final a este trabajo, o mejor dicho punto seguido, gracias a la increíble oportunidad de poder llevarlo a la Reunión Anual de la SEN, no solo supone la culminación de otra asignatura, sino la culminación de un objetivo mucho mayor como ha sido el Grado en Medicina, un largo y duro camino, del que procuraré guardar en mi mente todo lo bueno que me llevo y borrar los malos momentos, o por lo menos aprender de ellos. No se me ocurre mejor forma de cerrar esta etapa de mi vida.

Me gustaría comenzar dando las gracias a mi director del TFG durante este año, el Dr. Polo que no ha dudado en prestarme cada minuto de su tiempo a pesar de ser este su último año antes de una merecida jubilación, y cuya ilusión hacia este trabajo ha hecho que creyera en él en los momentos más difíciles del curso. También me gustaría agradecer su ayuda a Pascual Sánchez y Javier Riancho que también creyeron en este proyecto desde el principio. Mención especial merece Ana Lobato del Servicio de Admisión y Documentación Clínica, por su amabilidad y las facilidades prestadas a la hora de acceder a cada una de las historias clínicas de este estudio. No me quisiera olvidar del Servicio de Neurología en general, por su trato y por darme la gran oportunidad de conocer esta maravillosa ciencia un poco más de cerca durante dos meses de rotatorio.

A Alex Pérez por ser el primero de todos, y a los que fuisteis apareciendo para hacer la vida un poco mejor.

No me gustaría terminar, sin dar las gracias de todo corazón a Arantxa Gutiérrez, por rescatarme cuando el barco se hundía y llevarme a tierra firme. Cada kilómetro compartido a tu lado es un regalo, eres conocimiento y vitalidad, eres maravillosa. Sin ti este trabajo nunca hubiese existido. Sé que si tu estas ahí yo estaré bien.

Por último, este trabajo está dedicado a Papá y a Mamá, por aguantar absolutamente todo, por intentar comprender un mundo para el que no estabais preparados, por gritarme (menos de lo que me merecía) pero nunca dejar de apoyarme. Por quererme y cuidarme.

Gracias, muchas gracias de verdad a todos los mencionados y a los que me dejo en el tintero.

Pablo Lozano Cuesta

Junio 2015